

Iwona Sudoł-Szopińska¹Krzysztof Błachowiak²Piotr Koziański³

WPŁYW CZYNNIKÓW ŚRODOWISKOWYCH NA ROZWÓJ PRZEWLEKŁEJ NIEWYDOLNOŚCI ŻYLNIEJ*

INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL RISK FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF CHRONIC VEIN INSUFFICIENCY

¹ Z Zakładu Ergonomii

Centralnego Instytutu Ochrony Pracy – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie

² Z Oddziału Chirurgii Ogólnej „B” i Urazów Wielonarządowych

z Pododdziałem Chirurgii Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej

Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu

³ Z Zakładu Radiologii Lekarskiej

Centralnego Szpitala Klinicznego

Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

STRESZCZENIE

W krajach europejskich choroby żył stanowią poważny problem społeczny, ponieważ cierpi na nie 35% ludności czynnej zawodowo, 50% emerytów, co druga kobieta. Przewlekła niewydolność żylna (pnż) stanowi najczęstszą z postaci chorób żył. Jest chorobą bardzo rozpowszechnioną w krajach rozwiniętych: uważa się, że dotyczy 1/3 populacji. W pracy przedstawiono podstawowe informacje nt. epidemiologii, etiopatogenezy i patofizjologii pnż oraz przegląd piśmiennictwa dotyczący dyskusowanych czynników ryzyka tej choroby: otyłości i braku aktywności fizycznej, zwyczajów dietetycznych, w tym zapaść, ciąż, czynników genetycznych, a także przewlekłe siedzącej i stojącej pozycji podczas wykonywanej pracy. Med. Pr., 2006;57(4):365–373

Słowa kluczowe: przewlekła niewydolność żylna, czynniki ryzyka

ABSTRACT

In European countries, vein diseases pose a serious social problem; as many as 35% of professionally active population, 50% of pensioners, and every second female suffer from this disease. Chronic vein insufficiency (CVI) is one of the most frequent forms of vein diseases, particularly in developed countries; it is thought to concern one third of the population.

This paper presents basic information on CVI epidemiology, etiopathogenesis and pathophysiology and also reviews the literature on the following CVI risk factors: obesity, lack of physical activity, dietary habits, including constipation, pregnancy, genetic factors as well as prolonged sedentary or upright position during job performance. Med Pr 2006;57(4):365–73

Key words: chronic venous insufficiency, risk factors

Adres 1. autora: Czerniakowska 16, 00-701 Warszawa, e-mail: iwsud@ciop.pl

Nadesłano: 11.05.2006

Zatwierdzono: 14.06.2006

WSTĘP

Przewlekła niewydolność żylna (pnż) jest chorobą bardzo rozpowszechnioną w krajach rozwiniętych. Według różnych autorów (1) występuje u 1/3 populacji, u 40–60% kobiet i 15–30% mężczyzn. Znacznie rzadziej pnż jest rozpoznawana u mieszkańców mniej rozwiniętych cywilizacyjnie obszarów naszego globu. W badaniu ultrasonograficznym występowanie żylaków w tej grupie ludności stwierdza się u 12%, podczas gdy w Europie nawet u 39% mieszkańców. U ludności afrykańskiej pnż

występuje 10–20 razy rzadziej, niż u osób pochodzenia afrykańskiego lub rasy białej mieszkających w Stanach Zjednoczonych.

W Europie, choroby żył stanowią poważny problem społeczny, ponieważ cierpi na nie:

- 35% ludności czynnej zawodowo,
- 50% emerytów,
- co druga kobieta.

Jednocześnie nie bez znaczenia są nakłady finansowe związane z leczeniem chorób żył. Koszty społeczno-ekonomiczne pnż w krajach Europy Zachodniej są bardzo wysokie, z powodu częstości występowania choroby, kosztów jej diagnostyki i leczenia oraz utraty

* Praca przygotowana w ramach projektu nr 04-1 pt. „Wpływ pracy wykonywanej w pozycji siedzącej na ryzyko przewlekłej niewydolności żylny kończyn dolnych”. Główny wykonawca: dr hab. med. I. Sudoł-Szopińska.

dni roboczych (2). Największym problemem medycznym, i zarazem ekonomicznym w przebiegu pnż, są owrzodzenia podudzi. Ich występowanie szacuje się na ok. 0,3–1% populacji dorosłych, z czego w 80% owrzodzenia współistnieją z pnż (2,3). Jedynie 50% owrzodzeń ulega wyleczeniu w ciągu 4 miesięcy, 8% pozostaje „otwartych” średnio przez 5 lat. Ocenia się, że wydatki związane z ich leczeniem sięgają 1–3% budżetu służby zdrowia (1,3). W Wielkiej Brytanii, koszt leczenia owrzodzeń podudzi wynosi 400–600 milionów funtów rocznie. Badania przeprowadzone w Niemczech w 1980 r. wykazały, że koszty leczenia żylaków, zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych i zakrzepicy żył głębokich wyniosły 660 mln euro, a w 1990 r. już 1 mld euro. Z kolei przeprowadzona w USA (4) analiza przyczyn przyjęcia chorych wymagających hospitalizacji do szpitali wykazała, że na 100 tys. osób, w 92 przypadkach powodem hospitalizacji była pnż. W grupie tej 55% pacjentów stanowiły kobiety, w wieku średnio 65 lat. Średni czas hospitalizacji wynosił 7 dni, a średni koszt pobytu i leczenia – 13 900 dolarów amerykańskich.

Podczas międzynarodowego spotkania flebologów na XV World Congress of the Union Internationale de Phlébologie w 2005 r. w Brazylii różnicowano definicje przewlekłej niewydolności żylniej i przewlekłej choroby żylniej. Przewlekła niewydolność żylna definiowana jest jako stan zaburzonego odpływu krwi żylniej z kończyn dolnych u pacjenta badanego w pozycji stojącej, występujący wtórnie do zmian o charakterze obstrukcyjnym w żyłach, nadmiernego poszerzenia światła żył lub zaburzenia funkcji ich zastawek. Pod pojęciem przewlekłej choroby żylniej mieści się szereg objawów powodowanych przez permanentnie nawracające nadciśnienie żylnie, będące rezultatem zmian anatomicznych lub czynnościowych żył głębokich, powierzchownych i/lub łączących (czyli perforatorów). Praktyczne rozróżnienie między tymi definicjami jest takie, że przewlekłą niewydolność żylną można korygować chirurgicznie, np. wykonując plastykę niewydolnych zastawek lub usuwając niewydolne, poszerzone żyły, natomiast leczenie choroby żylniej wymaga dodatkowo stosowania wspomagającej farmakoterapii (5). Objawy przewlekłej choroby żylniej obejmują ból, uczucie zmęczenia, ciężkości nóg, mrowienie, swędzenie skóry nóg, nocne kurcze mięśni, obrzęki kończyn, poszerzenie drobnych żył śródskórnych (tzw. teleangiektazje), poszerzenie i uwypuklenie żył podskórnych (mniejsze – żyły siatkowate i większe – żylaki) oraz zmiany skórne: przebarwienie skóry podudzi (hemosyderoza – *dermite ocre*), stwardnienie tłuszczowo-skrórne (*lipodermatosclerosis*), zastoinowe

zapalenie skóry (*egzema*) i owrzodzenia goleni (2,3,6). Skala objawów przewlekłej choroby żylniej jest rozległa, od dolegliwości subiektywnych, jak np. uczucie zmęczenia nóg po całym dniu pracy, poprzez objawy obiektywne związane z niewydolnością zastawek żylnych (żylaki, zmiany troficzne skóry), aż do przewlekłych owrzodzeń. Szerokie spektrum możliwych objawów pnż przedstawia klasyfikacja CEAP, ustanowiona w 1994 r. i aktualizowana w 2005 r. przez Ad Hoc Committee of American Venous Forum (7). Klasyfikacja ta jest powszechnie stosowana przez klinicystów do oceny zaawansowania pnż.

W nazewnictwie polskim nie ma aktualnie wyraźnego rozróżnienia przewlekłej choroby żylniej i przewlekłej niewydolności żylniej. W związku z powyższym w dalszym ciągu pracy posługujemy się pojęciem przewlekłej niewydolności żylniej, mając na myśli wszystkie zaburzenia kliniczne, związane z chorobami żył kończyn dolnych o charakterze przewlekłym.

EPIDEMIOLOGIA PNŻ

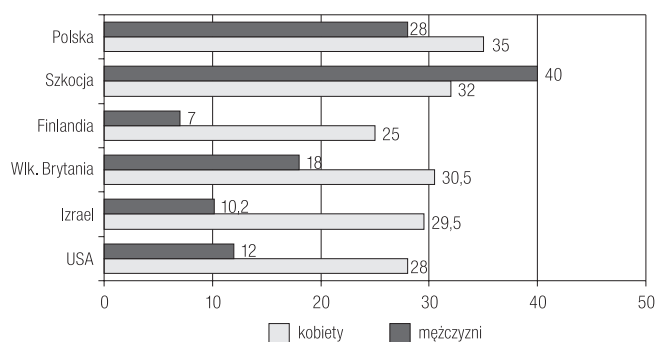
Większość opublikowanych danych epidemiologicznych nt. pnż nie uwzględnia całego spektrum objawów tej choroby i koncentruje się głównie na rejestrowaniu występowania żylaków lub owrzodzeń. Niektórzy autorzy w swoich pracach koncentrowali się jedynie na zaawansowanych postaciach klinicznych pnż, podczas gdy inni brali pod uwagę zmiany mniej zaawansowane. Jednocześnie w pracach wykorzystywano różne definicje żylaków i metody diagnostyki pnż, analizowano różne grupy wiekowe (np. osoby w wieku tylko > 60 r.ż. lub tylko pacjentów leczonych na pnż lub jedynie określone grupy zawodowe), wiele z tych badań ponadto przeprowadzono 20 lat temu. W rezultacie dane np. dotyczące występowania pnż u kobiet i mężczyzn są bardzo różnicowane, od 0,1–68% u kobiet i 2–58% u mężczyzn (3,8).

Prawdziwa epidemiologia pnż nie jest więc dobrze znana. Generalnie jednak przyjmuje się obecnie, że żylaki kończyn dolnych występują częściej u kobiet (u mężczyzn stwierdzane są bardziej zaawansowane stopnie pnż) i częstość ich występowania wzrasta w sposób liniowy z wiekiem (wraz z którym jednocześnie różnica zachorowalności na żylaki kobiet i mężczyzn ulega zmniejszeniu) (1,3,9,10). W krajach Europy zachodniej żylaki występują u 26–38% kobiet i 10–20% mężczyzn, podczas gdy w krajach mniej rozwiniętych żylaki u kobiet stwierdzane są od 0,1% w Nowej Gwinei po 51% w Brazylii, zaś u mężczyzn – od 5% w Nowej Gwinei, do 38% w Brazylii.

W Polsce, jak dotychczas, największe wieloośrodkowe badanie epidemiologiczne dotyczące pnż zostało przeprowadzone przez Jawienia A. i wsp. (11) i objęło zasięgiem 40 095 kolejnych pacjentów zgłaszających się do lekarzy z powodu różnych dolegliwości. Badanie to wykazało, że we wszystkich stadiach zaawansowania łącznie pnż dotyka prawie połowy dorosłych Polaków: 51% kobiet i 38% mężczyzn. Na żylaki kończyn dolnych cierpi 34,3% populacji, w tym 27,9% mężczyzn i 35,3% kobiet, zmiany obustronne występują w 71% przypadków. Występowanie żylaków i bardziej zaawansowanych form pnż jest w Polsce podobne do obserwowanego w krajach zachodnich (ryc. 1).

W populacyjnym badaniu włoskim (8), którym objęto 30 000 mieszkańców kilku miejscowości, występowanie żylaków stwierdzono u 7% badanych (15% mężczyzn i 29% kobiet), cechy pnż w ultrasonograficznym badaniu dopplerowskim u 0,86% osób, owrzodzenia podudzi u 0,48%. Żylaki bez cech niewydolności żylniej odnotowano u 12% badanych, u kolejnych 2% rozpoznano pnż, bez współistnienia żylaków. U osób z pnż, refluks (fala zwrotna w przepływie krwi) występował u 58%, niedrożność u 23%, u 19% badanych stwierdzono występowanie zarówno refluksu, jak niedrożności żył. Podobne wyniki w odniesieniu do częstości żylaków uzyskał Nicolaides A.N. (2): 10–20% u mężczyzn i 25–33% u kobiet. Obrzęki i zmiany skórne podudzi, jak hiperpigmentacja i egzema w przebiegu pnż, wykazał u 3–11% badanych.

Najbardziej znane i cytowane epidemiologiczne badanie prospektywne dotyczące częstości występowania żylaków (pojawiania się nowych zmian żylakowych w jednostce czasu) wykazało, że u kobiet ten przyrost wynosił 2,6%, zaś u mężczyzn 2% rocznie, przy czym proces pojawiania się żylaków nie zachodził wprost proporcjonalnie wraz z wiekiem (Framingham Study; 12).



Ryc. 1. Występowanie żylaków z uwzględnieniem różnic płciowych w krajach zachodnich (11).

W 1999 r. Evans C.I. i wsp. (1,3) przeprowadzili randomizowane badanie, obejmujące 1500 osób w wieku 18–64 lat, mające na celu określenie częstości występowania i stopnia zaawansowania pnż w populacji brytyjskiej. W pracy zbadano związki między wybranymi czynnikami genetycznymi i obecnym stylem życia. Obecność żylaków w badanym przedziale wiekowym stwierdzono u 40% mężczyzn i 32% kobiet ($p \leq 0,01$). U ponad 80% osób wykazano dodatkowo teleangiektazje i żyły siatkowate. Występowanie wszystkich kategorii żylaków i zaawansowanie pnż narastały z wiekiem. Konkludując Evans stwierdził, że żylaki kończyn dolnych są stwierdzane u ok. 1/3 osób w przedziale wiekowym 18–64, z porównywalną częstością u obu płci. Tym samym podważył pogląd panujący od lat 70. o przewadze zachorowalności na żylaki kobiet, wskazując jednocześnie na rolę innych czynników w ich, m.in. związanych ze stylem życia, w rozwoju chorób żył, w tym żylaków.

PATOFIZJOLOGIA PNŻ

Najczęstszą przyczyną pnż są pierwotne wady budowy ściany żył i zastawek żylnych – mówimy wtedy o pierwotnej pnż (13). Rozwijają się one najczęściej w sytuacji, kiedy na genetycznie uwarunkowaną słabszą strukturę ściany żył nakładają się w różnych okresach życia czynniki wpływające na dalsze osłabienie jej napięcia i struktury, np. ciąża, uraz, leki hormonalne itd. (14). Inne przyczyny pnż, to zmiany wtórne do zakrzepicy żylniej, obejmujące przepływ wsteczny, niedrożność lub obydwa zjawiska jednocześnie – określane mianem wtórnej pnż (6,15,16). Rzadziej w obrazie pnż o charakterze wtórnym występują żylaki niezwiązane z zakrzepicą. Ich przyczyną mogą być wówczas zmiany wrodzone (niewykształcenie czy niedorozwój zastawek żylnych, złożone zespoły dysplazji naczyniowej) lub nabyte (nowotwory żył i tkanek otaczających żyły, ucisk zewnętrzny, przetoki tętniczo-żylnie).

Objawy pnż są skutkiem nadciśnienia żylnego spowodowanego zmianami strukturalnymi lub czynnościowymi żył: niedrożnością, refluksiem lub współistnieniem obydwu mechanizmów (2,17).

Zmiany w dużych naczyniach

Najczęstszą manifestacją pnż są żylaki kończyn dolnych. Uważa się, że powstają w wyniku nadmiernej elastyczności ścian żył. Rozwój żylaków związany jest z reguły z niewydolnością dużych żył powierzchownych i wstecznym przepływem krwi w tych naczyniach, czyli refluksiem. Refluks najczęściej zaczyna się w miej-

scu połączenia układu powierzchownego z głębokim, w trzech lokalizacjach: w połączeniu żyły odpiszczelowej (VSM – łac. *Vena Saphena Magna*) z żyłą udową wspólną, na wysokości połączenia żyły odstrzałkowej (VSP – łac. *Vena Saphena Parva*) z żyłą podkolanową, oraz w systemie żył przesywających (tzw. perforatorów) łączących żyły powierzchowne z głębokimi. Żyłki pierwotne powstają w wyniku nadmiernej elastyczności ściany, bez zakrzepicy. Żyłki wtórne rozwijają się najczęściej po uszkodzeniu zastawek, w wyniku przebytej zakrzepicy żył głębokich (DVT – ang. *Deep Vein Thrombosis*) i ich rekanalizacji, z następowym usztywnieniem i utratą elastyczności ścian naczyń, w wyniku czego dochodzi do uszkodzenia zastawek żylnych, tj. ich niewydolności. Rozwój pnż po DVT (tzw. zespół pozakrzepowy) obserwuje się u 35–69% osób w okresie 3 lat po DVT i u 49–100% po 5 latach od DVT. Stopień ciężkości zespołu pozakrzepowego jest większy w przypadku zajęcia żyły podkolanowej i odcinków żylnych leżących proksymalnie w stosunku do niej.

Zmiany na poziomie mikrokrążenia

Niewydolność mechanizmów powrotu żylnego prowadzi do rozwoju nadciśnienia żylnego: zastój krwi pogarsza odżywienie tkanek, dochodzi do rozwoju zmian zapalnych, a następnie zanikowych skóry i tkanek miękkich kończyn (18). niesprawny odpływ żylny i nadciśnienie żyłne zwiększają ciśnienie w naczyniach zawłóscinkowych, prowadząc do uszkodzenia skórnych naczyń włosowatych (kapilarów), wysięku, obrzęków i zaburzenia odżywiania tkanek, co sprzyja zapaleniu, zakażeniu, zakrzepicy drobnych naczyń i martwicy tkanek, z objawami zmian skórnych: przebarwień, lipodermatosklerozy, czy wreszcie owrzodzeń (2). Naczynia włosowate ulegają znacznemu poszerzeniu, wydłużeniu, stają się kręte, szczególnie w miejscach przebarwień (hiperpigmentacji) i zmian o typie *lipodermatosclerosis* oraz u pacjentów z niewydolnością perforatorów lub układu głębokiego. W końcowej fazie zakrzepcy w kapilarach stopniowo prowadzą do redukcji liczby naczyń odżywiających i obniżenia ciśnienia parcjalnego tlenu, co sprzyja powstawaniu owrzodzeń.

Nowe nieinwazyjne techniki, jak Doppler laserowy, pomiary przezskórne ciśnienia parcjalnego tlenu, ciśnienia w przedziałach mięśniowych, kapilaroskopia, mikrolimfografia, dostarczają informacji w zakresie zmian w mikrokrążeniu skórnym kończyn dolnych w przebiegu pnż.

ETIOPATOGENEZA PNŻ

Wieloczynnikowa etiologia pnż jest dobrze udokumentowana i obejmuje dwa zasadnicze czynniki: osłabienie ściany żyłnej (wiotkość, utrata sprężystości) oraz zaburzoną czynność zastawek (15).

Etiopatogeneza choroby pozostaje jednak nadal niewyjaśniona (16,19). Nadal dyskusyjne jest pytanie, czy tylko czynniki dziedziczne są odpowiedzialne za rozwój pnż, czy też przeciwnie, przyczyną choroby są w głównej mierze czynniki środowiskowe, w tym tryb życia i rodzaj wykonywanej pracy?

Potwierdzeniem zasadności pytania są dane statystyczne wskazujące, iż pnż w krajach rozwiniętych występuje dużo częściej (średnio u 50% kobiet w Europie Zachodniej) niż w krajach, gdzie postęp cywilizacyjny jest opóźniony (np. zaledwie u 0,1% kobiet żyjących w wioskach Nowej Gwinei).

Wiele prac analizowało wpływ szeregu czynników na występowanie pnż, zwłaszcza tej jej postaci, która manifestuje się obecnością żyłaków.

Wpływ wieku i płci

Spośród czynników najbardziej związanych z występowaniem pnż w polskim badaniu (11) wykazano: wiek, wywiad rodzinny w kierunku żyłaków, zaparcia, oraz nieznamienne płęć. U mężczyzn między 50–64 r.ż. zaawansowaną postać pnż stwierdzono w 21,2% przypadków, u kobiet – 12% przypadków.

Związek pnż z wiekiem podkreślany jest w większości publikacji. Uważa się m.in., że częstość występowania żyłaków wzrasta z wiekiem. Przeprowadzone wśród uczniów szkolnych, w wieku 10–12 lat badanie, u 10% wykazało obecność małych żyłaków, w ciągu kolejnych 4 lat odsetek dzieci ze zmianami wzrósł do 30% (3,20–22).

W badaniu Evansa C.I. i wsp. (1), przeprowadzonym wśród 1566 mieszkańców Wielkiej Brytanii w wieku 18–44 lat, występowanie żyłaków stwierdzono u 40% mężczyzn i 32% kobiet ($p \leq 0,01$). Ich liczba wzrastała w sposób istotny wraz z wiekiem ($p \leq 0,001$), od 11,5% dla grupy wiekowej 18–24 lata, do 55,7% w przedziale wiekowym 55–64 lat. W grupie najstarszej 55–64 lat żyłaki stwierdzano znacznie częściej u mężczyzn (25,2%) niż u kobiet (12,3%). Generalnie, w badanej grupie, pnż poniżej 35 r.ż. występowała niezwykle rzadko u kobiet, i nie stwierdzono przypadków pnż u mężczyzn. W analizowanym przedziale wiekowym, tj. 18–44 lata, pnż stwierdzono u 9% mężczyzn i 7% kobiet ($p \leq 0,05$). Różnice płciowe nie były znamienne statystycznie dla oddzielnie analizowanych poszczególnych stopni za-

awansowania pnż ($p > 0,05$). W większości przypadków stwierdzone zmiany były mało zaawansowane – stopień I w klasyfikacji CEAP – omówionej w dalszej części – i obejmowały żylaki w dorzeczu VSM i VSP. Jedynie w przypadku tego stopnia zaawansowania pnż wykazano znamienne statystyczną różnicę w występowaniu zmian chorobowych u kobiet i u mężczyzn ($p \leq 0,01$). Mniej zaawansowane postaci pnż (żylaki poza dorzeczem VSM i VSP, żyły siatkowate i teleangiektazje) rozpoznawano bardzo często, tj. u 80% badanych. Z innych objawów, w badanej grupie stwierdzono występowanie obrzęków (u 7,4% mężczyzn i znamiennej części u kobiet – 16%), których częstość wzrastała w sposób liniowy wraz z wiekiem. Owrzodzenie wykazano jedynie u 10 osób.

Według większości autorów pnż występuje częściej u kobiet (kobiety od 0,1% w Nowej Gwinei do 60,5% w Czechosłowacji, mężczyźni od 5,1% w Nowej Gwinei do 56% na Wyspie Cooka (23), chociaż z wiekiem przewaga płci żeńskiej zanika, a występowanie zaawansowanej postaci pnż (tj. owrzodzeń) jest częstsze u mężczyzn (3). Fakt większej zachorowalności na pnż kobiet pozostaje jednak kontrowersyjny, zwłaszcza w świetle analiz wykazujących, że większość badań wskazujących na przewagę zachorowalności na pnż kobiet nie była analizowana w określonym przedziale wiekowym. Poza tym możliwe, że statystyki te wynikały z faktu częstszego uczestnictwa kobiet w badaniach epidemiologicznych (3). W praktyce klinicznej osoba zgłaszająca się do lekarza z powodu dolegliwości żylnych to zazwyczaj młoda kobieta, z przebyłym zapaleniem żył i często z wywiadem rodzinnym w kierunku chorób żył, podczas gdy mężczyźni albo wykazują opór przed wizytą u lekarza, albo ignorują objawy (24). Analiza wyników ankietowania dotyczącego dolegliwości ze strony układu żylnego przeprowadzona przez Evansa C.I. i wsp. (1) wykazała, że tylko 10% mężczyzn i 17% kobiet przyznało, że w przeszłości rozpoznano u nich żylaki, podczas gdy w przeprowadzonym po ankietowaniu badaniu klinicznym zmiany bardziej liczne stwierdzono u mężczyzn. Szereg autorów nie potwierdza więc roli czynnika żeńskiego, jako istotnego pod kątem zachorowalności na pnż i w swoich pracach wykazuje bądź porównywalne wyniki, bądź przewagę zachorowalności mężczyzn (1,25). W badaniu Basle Study (23) żylaki u mężczyzn stwierdzono w 56% przypadków, u kobiet natomiast w 55%, w Edinburgh Vein Study (1), występowanie żylaków u mężczyzn stwierdzono w 39,7%, u kobiet zaś w 32,2% ($p \leq 0,01$), w nowej Gwinei na pnż chorowało 0,1% kobiet i 5,1% mężczyzn (20).

CZYNNIKI RYZYKA PNŻ

Wśród czynników środowiskowych wpływających na rozwój pnż, w tym zwłaszcza żylaków, wymienia się: ciążę, zmiany hormonalne, zwyczaje dietetyczne, otyłość, aktywność fizyczną, zawody wykonywane w pozycji stojącej lub siedzącej, obcisłą odzież, ciśnienie atmosferyczne. Dodatnią korelację wykazano również pomiędzy występowaniem żylaków a przewlekłymi zaparciami z natężonym parciem na stolec, dźwiganiem ciężarów, obecnością przepukliny pachwinowej czy hemoroidów (26).

Za najbardziej istotne w patogenezie pnż uznaje się: przewlekłe stanie, otyłość, zaparcia, ciążę, żylaki w rodzinie i zakrzepicę w wywiadzie (np. prawie 30% złamań prowadzi do zakrzepicy kończyn dolnych i jej następstw) (3,11) (tab. 1). Nie udowodniono jednak w sposób jednoznaczny, aby któryś z tych czynników odgrywał rolę dominującą w patogenezie pnż (8). Jednocześnie, mimo iż powyżej przedstawiono dane wskazujące, iż częstość pnż wzrasta z wiekiem, wiele z czynników (np. czas trwania pnż, wysokość ciśnienia tętniczego krwi, liczba ciąż, występowanie choroby sercowo-naczyniowej) obniża znamienność statystyczną pnż po uwzględnieniu wieku badanych (21).

Tabela 1. Czynniki ryzyka a częstość pnż w populacji polskiej (11)

Czynnik ryzyka	Czynnik ryzyka+ pnż+	%	Czynnik ryzyka+ pnż-	%
Płeć żeńska	17,175	87,5	16,505	80,7
Mieszkaniec miasta	15,532	79,1	15,937	77,9
Stanie	11,812	60,2	9,056	44,3
Siedzenie	8,969	45,7	9,271	45,3
Brak aktywności	8,733	44,5	6,045	29,6
Otyłość (BMI ≥ 30)	6,587	33,5	3,286	16,1
Zaparcia	7,212	36,7	4,226	20,7
Przebyty uraz	5,264	26,8	4,103	20,1
Wywiad rodzinny w kierunku pnż – ojciec	5,045	25,7	2,862	14,0
Wywiad rodzinny w kierunku pnż – matka	9,381	47,8	5,976	29,2
Płaskostopie	3,126	15,9	1,723	8,4

pnż – przewlekła niewydolność żylna.
BMI – wskaźnik masy ciała.

Praca zawodowa

W badaniu przeprowadzonym w Szwajcarii (Basle Study, 23), wśród osób zatrudnionych w przemyśle chemicznym, żylaki stwierdzono u 56% mężczyzn i 55% kobiet.

Żyłaki w dorzeczu VSM i VSP występowały u 20% mężczyzn i 11% kobiet, natomiast żyły siatkowate i/lub teleangiektazje u 36% mężczyzn i 44% kobiet. Z kolei badanie przeprowadzone w byłej Czechosłowacji u kobiet pracujących w supermarkecie (27) wykazało występowanie: żył siatkowatych u 15,4%, teleangiektazji u 30,7%, żyłaków gałęzi VSM i VSP u 14,4%. W badaniu przeprowadzonym w Edynburgu (1) żyły siatkowate i teleangiektazje u kobiet stwierdzono z jednakową częstością w 18% przypadków.

U kobiet pracujących w krajach zachodnich, występowanie żyłaków sięga 29%, podczas gdy w skali globalnej żyłaki są stwierdzane w 17–20% (8). Najwięcej zachorowań stwierdza się u osób zatrudnionych w przemyśle, a występowanie nowych przypadków pnż wiąże się ściśle z obciążeniami w środowisku pracy. Pośrednim tego dowodem jest fakt obniżenia częstości pnż powyżej 80 r.ż. (8,27,28).

Opinie nt. związku między pracą wykonywaną w przewlekle stojącej lub siedzącej pozycji a pnż nie są jednoznaczne. Część autorów potwierdza taki związek (8,23), chociaż są również dane niepotwierdzające wpływu tego rodzaju pracy na rozwój pnż (23,27). W Edinburgh Vein Study (1) wykazano wręcz odwrotną zależność między wydłużającym się czasem siedzenia a zachorowalnością na pnż (tzn. mniej przypadków pnż i żyłaków), natomiast odwrotny efekt w odniesieniu do wydłużającego się czasu stania (wzrost występowania pnż i żyłaków). W związku z tym, chociaż pozycja stojąca może być elementem wpływającym na rozwój pnż, należy przypuszczać, iż nie jest czynnikiem podstawowym bądź jedynym. Przykładem może być niska zachorowalność na pnż wśród ludności afrykańskiej, również pracującej w pozycji stojącej (23), czy częstość pnż u kobiet pracujących na sali operacyjnej oraz w pralni (3), która wynosi 76%, a więc jest znacznie wyższa niż w ogólnej populacji kobiet zatrudnionych w innych gałęziach gospodarki. W tym przypadku, wśród czynników ryzyka pnż, należałoby wymienić, obok przewlekłej, zazwyczaj statycznej, pozycji stojącej, wysoką temperaturę, przenoszenie ciężkich osób lub przedmiotów.

W polskim badaniu populacyjnym (3,11) nie wykazano związku między pnż a pracą wykonywaną w pozycji siedzącej, natomiast potwierdzono znacząco częstsze występowanie pnż u kobiet i u mężczyzn pracujących w przewlekłej, stojącej pozycji (tab. 1).

Otyłość

Związek między otyłością a pnż nie został jednoznacznie określony. W badaniu przeprowadzonym w Klinice Straub i Szpitalu na Hawai (3) stwierdzono silną kore-

Tabela 2. Związek między otyłością, aktywnością fizyczną i występowaniem objawów pnż u w populacji polskich kobiet i mężczyzn (11)

Płeć	Czynnik ryzyka	Czynnik ryzyka+ pnż+	%*	Czynnik ryzyka+ pnż-	%**
Kobiety	brak aktywności fizycznej	7,360	42,8	4,211	25,5
	otyłość	5,827	33,9	2,475	15
Mężczyźni	brak aktywności fizycznej	1,373	55,9	1,834	46,4
	otyłość	760	31	811	20,5

* Procent osób z czynnikiem ryzyka wśród wszystkich kobiet lub mężczyzn z pnż;

** Procent osób z czynnikiem ryzyka wśród całej populacji kobiet lub mężczyzn bez objawów pnż.

lację między wartością BMI (ang. Body Mass Index), a stopniem zaawansowania klinicznego pnż u 272 zbadanych osób. Badanie polskie (11) wykazało, że u osób z nadwagą znamiennej częściej występowała objawowa postać pnż, w porównaniu do osób niezgłaszających objawów choroby, oraz że w większości były to kobiety (tab. 2). Jednocześnie deklarowały one mniejszą aktywność fizyczną, w porównaniu do osób bez objawów pnż. Podobne rezultaty uzyskał Evans C.J. w Edinburgh Vein Study (1): wykazał korelację między obecnością żyłaków w dorzeczu VSM i VSP a BMI jedynie u kobiet, i zależność ta dotyczyła wszystkich stopni zaawansowania pnż.

Jak wynika z danych przedstawionych w tabeli 2, otyłość nie powodowała zmian tak istotnych u mężczyzn, jak u kobiet, wobec powyższego nie można jej uznać za czynnik ryzyka pnż, choć najpewniej u osób predysponowanych przyspiesza ona rozwój choroby. Tkanka tłuszczowa może bowiem zakłócić przemiany estrogenów (8). Jest też możliwe, że kompresja żył w jamie brzusznej powodowana przez zwiększoną ilość tłuszczu pozaotrzewnowego może prowadzić do wzrostu ciśnienia żylnego i do rozwoju żyłaków. Zdecydowanie więc osoby otyłe należą do grupy wysokiego ryzyka pnż, a także zakrzepicy żył głębokich i jej konsekwencji w postaci żyłaków wtórnych.

Praca Ducimetiere P. i wsp. (29) wykazała związek między żyłakami a przyrostem masy ciała oraz między paleniem papierosów i nadciśnieniem. U mężczyzn z żyłakami, zaawansowanie zmian miażdżycowych, a tym samym ryzyko chorób sercowo-naczyniowych było większe, niż u mężczyzn bez żyłaków. Wyniki te wskazują, iż wzrost aktywności fizycznej i kontrola masy ciała mogą zapobiegać nie tylko rozwojowi żyłaków, ale jednocześnie miażdżycy tętnic. Współistnienie tych dwóch chorób może świadczyć o wpływie różnych

kombinacji czynników związanych ze stylem życia, dietą, oraz zmianami hormonalnymi, na rozwój tych patologii.

Zwyczaje dietetyczne/zaparcia

Wykazany związek między chorobą uchyłkową a żylakami nasunął sugestię, że dieta ubogoreszkowa i zaparcia mogą odgrywać rolę w powstawaniu żylaków, w mechanizmie ucisku zalegających w kątnicy mas kałowych na żyły biodrowe lub z powodu zaparc z natężonym parciem na stolec, powodujących wzrost ciśnienia śródbrzusznego (tzw. hipoteza Burkitta), które po latach może doprowadzić do poszerzenia światła żył (3,8,23). Z powodu zaparc, żyły mogą stać się bardziej czułe na zastój krwi w naczyniach kończyn dolnych i rozwijające się w efekcie nadciśnienie żyłne. Edinburgh Vein Study (1) potwierdziło zależność między zaparciami a występowaniem pnż, chociaż jedynie w przypadku mężczyzn. Związek między zaparciami a występowaniem żylaków wykazano w badaniu przeprowadzonym wśród mieszkańców Sycylii, ale z drugiej strony badanie przeprowadzone w Izraelu nie potwierdziło tej relacji u mężczyzn i jedynie słabą zależność między zaparciami a występowaniem żylaków u kobiet (23). W badaniu polskim (11) zaparcia stwierdzano częściej u kobiet oraz osób z pnż (tab. 1).

Jawień A. (3) przytacza dodatkowo hipotezę J.J. Maleta, według której rolę w etiologii żylaków może odgrywać zachodnia dieta uboga w witaminę E. Może mieć ona niekorzystny wpływ na ścianę żył w okresach większego zapotrzebowania na tę witaminę, np. w czasie ciąży.

Ciąża

Wyniki wielu autorów potwierdziły, że u kobiet, które rodziły 2 i więcej razy, ryzyko rozwoju żylaków jest o 20–30% większe, w porównaniu do kobiet, które nie rodziły lub rodziły raz (23). Z kolei w innych badaniach (1,3,23) nie uzyskano znamienności między liczbą ciąż a pojawianiem się żylaków. Dodatkowo, jedynie w kilku z badań potwierdzających związek między ciążą a żylakami, przeprowadzono analizę w zależności od wieku (23).

Evans C.J. i wsp. (1) wykazali związek jedynie między liczbą ciąż a obecnością żył siatkowatych i teleangiektazji. W polskim badaniu epidemiologicznym (11) objawy pnż stwierdzono u ponad 1/4 ciężarnych. Dominowały teleangiektazje, żyły siatkowate oraz żylaki. Wykazano statystycznie znamienny związek między ich występowaniem a liczbą ciąż. Dwie i więcej ciąż w wy-

wiadzie były czynnikiem różnicującym kobiety z pnż i bez tej choroby.

Bezpośrednia przyczyna wpływu ciąży na powstawanie żylaków pozostaje nieznana. Wpływ ucisku macicy na naczynia biodrowe jest kwestionowany, ponieważ do rozwoju żylaków dochodzi zazwyczaj w I trymestrze ciąży. Dodatkowo, po porodzie żylaki często ustępują (23). Fakt ten z kolei może świadczyć o wpływie progesteronu, uwalnianego z ciała żółtego, na rozwój żylaków w większym stopniu niż ciśnienie, jakie powiększająca się macica wywiera na żyły biodrowe i żyłę główną dolną (3). Progesteron wykazuje czynność relaksującą względem mięśniówki gładkiej naczyń żylnych, co zwiększa ich odkształcalność i podatność ich ścian.

Z drugiej strony jednak, w krajach niezachodnich, w których liczba ciąż jest wysoka, choroby żył występują rzadziej, w porównaniu do krajów europejskich czy Ameryki Północnej. Jednocześnie, w krajach zachodnich wielorodki nie należą obecnie do najmłodszych kobiet, zaś wiek, jak wiadomo, jest ważnym czynnikiem w rozwoju pnż. W związku z powyższymi ciąża powinna być rozważana jako czynnik ryzyka pnż, jednak łącznie z innymi czynnikami ryzyka (3).

Ciekawą hipotezą, podsumowującą powyższe rozważania, jest uznanie rozwoju żylaków w czasie ciąży za mechanizm chroniący przed zakrzepicą i zatorowością płucną. Obserwowane przypadki zakrzepicy żył głębokich DVT i jej, często śmiertelnego, powikłania w postaci zatorowości płucnej występowały bowiem u ciężarnych bez żylakowatych poszerzeń naczyń kończyn dolnych (8).

Predyspozycje genetyczne

Pomimo nielicznych danych, w tym często niejednoznacznych, czynnik genetyczny jest nadal uznawany za jeden z najistotniejszych, jeżeli chodzi o etiopatogenezę pnż (8,16). Na podstawie danych z wywiadu uważa się, że czynnik ten występuje w 70–80% przypadków pnż (16). Badania Cornu-Thenard A. wsp. (26) wykazały, że ryzyko rozwoju żylaków u dzieci wynosi 90%, jeżeli obydwój rodzice chorowali na pnż, natomiast jeżeli jedno z rodziców chorowało, ryzyko pnż u dziewczynki sięga 62%, u chłopca 25%. Jeżeli żadne z rodziców nie chorowało na pnż, ryzyko zachorowalności na tę chorobę u potomstwa wynosi jedynie 20%. W badaniu polskim (11) wykazano silną zależność między obecnością żylaków a pozytywnym wywiadem rodzinnym. Potwierdzeniem podłoża genetycznego choroby są zmiany obserwowane u osób z żylakami, jak: dezorganizacja komórek mięśni gładkich i pozakomórkowych

składników macierzy w ścianie żył, niedobór kolagenu typ III, odpowiedzialnego za elastyczność ścian żylnych, przebudowa macierzy białkowej w ścianie VSM i VSP, prowadząca do zmiany jej właściwości mechanicznych (19). Pogląd nt. genetycznego tła choroby nie znajduje jednak potwierdzenia, w nielicznych co prawda, badaniach prowadzonych u bliźniąt, w tym przeprowadzonym ostatnio we Francji, w którym dyskutowano wpływ dziedzicznego stylu życia i typowego dziedziczenia (transmisja genów) na rozwój pnż (16). W badaniu tym określono genotyp wszystkich członków kilku rodzin, w których żyłaki dziedziczyły się w sposób autosomalny dominujący, określając w rezultacie potencjalną lokalizację genu (innego w każdej z rodzin) odpowiedzialnego za dziedziczenie choroby. Badania tego zespołu będą kontynuowane z udziałem kolejnych rodzin obciążonych pnż. Molekularne tło choroby pozostaje więc (abstrahując od wstępnych wyników powyższej pracy) nadal niewyjaśnione choć przeważa pogląd, iż za dziedziczenie pnż są odpowiedzialne różne geny. Izolacja rodzin, w których pnż jest przenoszona w sposób autosomalny dominujący i dokładniejsze poznanie patofizjologii choroby żyłakowej prawdopodobnie przybliży nas do poznania genu lub genów odpowiedzialnych za chorobę. Taka kompletna genotypowo-fenotypowa analiza będzie niezbędna, o ile badania wykażą obecność pojedynczych lub mnogich mutacji genetycznych.

Wpływ urazów kończyn

W badaniu polskim wykazano zależność między przebytym urazem kończyny dolnej a pnż. Bezpośrednią przyczyną pnż była zakrzepica żylna DVT, do rozwoju której doszło w wyniku związanego z urazem unieruchomienia (11). Inne badania potwierdzają także związek między DVT a pnż i rozwojem przewlekłych owrzodzeń żylnych podudzi (8,14). Owrzodzenia powstają u ok. 5% pacjentów z DVT, w ciągu 3–7 lat po zakrzepicy. Z kolei u 17% chorych z owrzodzeniami w wywiadzie stwierdzana jest DVT (8).

Podsumowanie roli różnych czynników ryzyka pnż

Przewlekła niewydolność żylna dotyczy dużej części populacji na świecie. Może mieć charakterystyczne objawy subiektywne, jak np. bóle i obrzęki nóg pod koniec dnia oraz obiektywne, m.in. teleangiektazje, żyłaki, cechy zapalenia skóry z powodu zastoju żylnego (pigmentacja, atrofia skóry i owrzodzenie skórne), czy, stwierdzone najczęściej w badaniu dopplerowskim, cechy niewydolności zastawek żylnych. Z drugiej stro-

ny jednak istnieje duża liczba osób zgłaszających się do lekarza z powodu obrzęków, zmęczenia nóg, czy nieokreślonych dolegliwości kończyn dolnych, określanych wspólnym mianem zespołu „ciężkich nóg”, u których obiektywne objawy kliniczne pnż nie są stwierdzane (30).

Szereg badań potwierdziło korelację pomiędzy zaawansowaniem klinicznym pnż a różnymi czynnikami ryzyka, jak: wiekiem, otyłością, urazem kończyny, czy DVT (3,11,14). Wykazano istotny wpływ na rozwój pnż takich patologii, jak: wrodzonego braku zastawek, pierwotnej degeneracji ściany lub zastawek żylnych, przetok tętniczo-żylnych i przebytej operacji żyłaków (3). Ustalono typowy obraz osoby chorującej na żyłaki, którą zazwyczaj jest młoda kobieta, z pozytywnym wywiadem w kierunku DVT oraz żyłakami w rodzinie.

Mimo prac wykazujących większą zachorowalność na pnż wśród kobiet (20), Ewans C.J. (1) stwierdził częstsze przypadki pnż u mężczyzn. Twierdził, iż prawdopodobnie obserwowane obecnie zmiany dotyczące stylu życia, pojawiania się nowych zawodów, nowych zagrożeń/środowiskowych czynników ryzyka, wpłynęły na zmianę zachorowalności na pnż wśród kobiet i mężczyzn. Jak dotychczas jednak brak jest przekonujących dowodów, aby któryś z wymienianych czynników, m.in.: przewlekłe stanie lub siedzenie, ciasna bielizna, zwyczajnie dietetyczne i zaparcia, otyłość czy czynniki genetyczne był odpowiedzialny za rozwój choroby u mężczyzn. Wiadomo jedynie, iż częstość pnż wzrasta z wiekiem, zaś liczba porodów – stanowiących czynnik ryzyka pnż wśród kobiet – ulega obniżeniu, co w sumie również może się przyczyniać do wzrostu zachorowalności mężczyzn na pnż (1,23). Członkowie programu badawczego VEINES, oceniającego kompleksowo zagadnienia związane z pnż uznali, że obecnie w literaturze są wystarczające dowody na uznanie jedynie wpływu ciąży i otyłości na rozwój żyłaków (24).

Inna kwestią, której poznanie mogłoby przybliżyć nas do wyjaśnienia tak dużej skali występowania problemów związanych z chorobami żył, są procesy ewolucyjne (8). Istnieją dowody wskazujące, iż większość ewolucji człowieka przebiegała w środowisku o wysokim ciśnieniu. Stąd obniżenie ciśnienia atmosferycznego, np. podczas lotów samolotem (w tym zwiększająca się liczba podróży służbowych!), zwiększa zastój żylny, powoduje poszerzenie światła naczyń żylnych i prowadzi do obrzęków kończyn (25). Z drugiej strony, przez tysiące lat podstawowym sposobem przemieszczania się człowieka był marsz lub bieg, które nieustannie aktywowały tzw. pompę mięśniową podudzi, wymuszają-

cą i przyspieszającą obieg krwi żyłnej. Dopiero ostatnie dziesięciolecie, przez zmianę trybu życia (praca za biurkiem, podróże samochodem czy samolotem) radykalnie osłabiły ten naturalny mechanizm wzmacniający układ krążenia żylnego. Także pionizacja gatunku ludzkiego i uniesienie pompy żyłnej, jaką jest serce, spowodowały zwiększenie ciśnienia hydrostatycznego, działającego na ściany naczyń w kończynach dolnych.

Ale czy tylko niedostateczną ewolucją budowy ściany i zastawek naczyń żylnych w stosunku do wymagań otaczającego nas świata można wytłumaczyć większą częstość pnż w zaawansowanych cywilizacyjnie społeczeństwach?

PIŚMIENNICTWO

- Evans C.J., Fowkes F.G.R., Ruckley C.V., Lee A.: Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J. Epidemiol. Community Health*, 1999;53(3):149–153
- Nicolaides A.N.: Investigation of chronic venous insufficiency: A consensus statement. *Circulation*, 2000;102:126–163
- Jawien A.: The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. *Angiology*, 2003;54(Supl. 1):19–31
- Tsai S., Dubovoy A., Wainess R., Upchurch G.R., Wakefield T.W., Henke P.K.: Severe chronic venous insufficiency: magnitude of the problem and consequences. *Ann. Vasc. Surg.*, 2005;19:705–711
- Coleridge-Smith P., Lok C., Ramelet A.A.: Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2005;30(2):198–208
- Kalodiki E., Nicolaides A.N.: Out of a recent CVI consensus: Some features of a basic statement. *Int. Angiol.*, 2002;21(2):2–12
- Agus G.B., Allegra C., Antignani P.L., Arpaia G., Bianchini G., Bonadeo P. i wsp.: Guidelines for the diagnosis and therapy of the vein and lymphatic disorders. *Int. Angiol.*, 2005;24:107–168
- Cesarone M.R., Belcaro G., Nicolaides A.N., Geroulakos G.: 'Real' epidemiology of varicose veins and chronic venous diseases: The San Valentino Vascular Screening Project. *Angiology* 2002;53(2):119–130
- Malhotra S.L.: An epidemiological study of varicose veins in Indian railroad workers from the south and north of India, with special reference to the causation and prevention of varicose veins. *Int. J. Epidemiol.*, 1972;1:177–183
- Coon W.W., Willis P.W., Keller J.B.: Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh community health study. *Circulation*, 1973;48:839–946
- Jawien A., Grzela T., Ochwat A.: Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multicentre cross-sectional study in 40,095 patients. *Phlebology*, 2003; (18):3,110–122
- Brand F.N., Dannenberg A.L., Abbott R.D., Kannel W.B.: The epidemiology of varicose veins: The Framingham study. *Am. J. Prev. Med.*, 1988;4:96–101
- Clark G.H., Vaskedis S.N., Hobbs J.T., Nicolaides A.N. Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins. *Surgery*, 1992;111:402–407
- Scott T.E., La Morte W.W., Gorin D.R., Menzoian J.O.: Risk factors for chronic venous insufficiency: a dual case-control study. *J. Vasc. Surg.*, 1995;22:622–628
- Giannoukas A.D., Tsetis D., Ioannou C., Kostas T., Kafetzakis A., Kardoulas D. i wsp.: Clinical presentation and anatomic distribution of chronic venous insufficiency of the lower limb in a typical Mediterranean population. *Int. Angiol.*, 2002;21(2):187–192
- Pistorius M.A.: Chronic venous insufficiency: The genetic influence. *Angiology*, 2003;54:5–12
- Nicolaides A.N.: The investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement. *Circulation*, 2000;102:126–163
- Reček C. Venöse hämodynamik in den beinen bei gesunden und bei primärer varicose. *Phlebologie*, 2001;30:107–114
- Sansilvestri-Morel P., Rupin A., Badier-Commander., Fabiani J.N., Verbeuren T.J.: Chronic venous insufficiency: Dysregulation of collagen synthesis. *Angiology*, 2003;54:13–18
- Fowkes F.G.R.: Epidemiology of chronic venous insufficiency. *Phlebology*, 1996;12:11–25
- Mota-Capitao L., Menezes J.D., Gouveia-Oliveira A.: Clinical predictors of the severity of chronic venous insufficiency of the lower limbs: A multivariate analysis. *Phlebology*, 1995;10:155–159
- Nelsen O., Bergqvist D., Lindhagen A.: Leg ulcer etiology: A cross-sectional population study. *J. Vasc. Surg.*, 1991;14:557–564
- Fowkes F.G.R., Evans C.J., Lee A.J.: Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency. *Angiology*, 2001;52(1):5–14
- Kurz X., Kahn S.R., Abenham L., Clement D., Norgren L., Baccaglini U. i wsp.: Chronic venous disorders of the leg: Epidemiology outcomes, diagnosis and management. Summary of an evidence-based report of the VEINES task force. Venous insufficiency epidemiologic and economic studies. *Int. Angiol.*, 1999;18:83–102
- Beaglehole R., Prior I.A.M., Salmond C.E., Davidson F.: Varicose veins in the South Pacific. *Int. J. Epidemiol.*, 1975;4:295–299
- Comu-Thenard A., Bolvin P., Baud J.M., DeVincenzi I., Carpentier P.H.: Importance of the familial factor in varicose disease: Clinical study of 134 families. *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 1994;20:318–326
- Stvrtinova V., Kolesar J., Wimmer G.: Prevalence of varicose veins of the lower limbs in the women working at a department store. *Int. Angiol.*, 1991;10:2–5
- Krijnen R.M.A., de Boer E., Ader H.: Venous insufficiency in male workers with a standing profession. *Dermatology*, 1997;194:111–120
- Ducimetiere P., Richard J.L., Pequignot G., Warnet J.M.: Varicose veins: A risk factor for atherosclerotic disease in middle-aged men? *Int. J. Epidemiol.*, 1981;10:329–335
- Lionis C., Erevnidou K., Antonakis N., Argyriadou S., Vlachonikolis I., Katsamouris A.: CVI Research Group. Chronic venous insufficiency. A common health problem in general practice in Greece. *Int. Angiol.*, 2002;21(1):86–92